



สรุปและวิจารณ์ผล

จากการศึกษาพบว่าคลอเฟนิรามีน สามารถชักนำให้เกิดความพิการแต่กำเนิดในหนูไมซ์ ได้ แต่ถ้าลูกหนูมีชีวิตรอดเป็นปกติ การเจริญของบาร์เรลเป็นไปตามปกติ ขนาดพื้นที่ของบาร์เรล และจำนวนเซลล์ประสาทในบาร์เรล C-1 ไม่ต่างไปจากปกติ รวมทั้งความหนาของ cerebral cortex ในหนูอายุต่าง ๆ กัน ก็ไม่ต่างไปจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

ขนาดของคลอเฟนิรามีนที่ใช้ในการวิเคราะห์ครั้งนี้ ต่ำกว่า LD₅₀ ของยา เนื่องจาก Adamson และคณะ (1965) พบว่า teratogenic dose ของสารเคมีใด ๆ ก็ตามจะต่ำกว่า LD₅₀ ของสารเคมีนั้นเล็กน้อย

ความผิดปกติที่พบในลูกหนูที่ได้รับคลอเฟนิรามีนส่วนใหญ่เป็นเลือดออกใต้ผิวหนัง ซึ่งพบว่าต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3) มีผู้รายงานถึงการเกิด aplastic anemia และการก่อกำเนิดของไขกระดูกในผู้ป่วยที่ได้รับยาคลอเฟนิรามีน (Deringer และ Maniatis, 1976; Kanoh และคณะ, 1978) แสดงว่ายานี้มีผลทำให้เกิดความผิดปกติของระบบเลือด จึงอาจเป็นสาเหตุทำให้มีเลือดออกใต้ผิวหนังในหนูได้

นอกจากนี้หนูในกลุ่มที่ได้รับคลอเฟนิรามีน ขนาด 30 และ 40 ม.ก.ต่อ น.ตัว 1 ก.ก. ยังพบมีลูกหนูตายฝังตัว ที่ผนังมดลูกจำนวนมาก ($P < 0.005$ ตารางที่ 3) แต่ไม่พบในกลุ่มควบคุม เชื่อว่าการได้รับคลอเฟนิรามีนในขนาดสูง ทำให้เกิดพิษโดยตรงต่อลูกหนูในครรภ์ ทำให้ตายและถูกฝังตัวที่ผนังมดลูก (ศิริวงษ์และคณะ, 2523)

ความพิการแต่กำเนิดในลูกหนูที่พบมีดังต่อไปนี้คือ (ตารางที่ 3)

1. ลูกหนูไม่มีตาทั้ง 2 ข้าง (รูปที่ 6) พบเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับคลอเฟนิรามีน ในขนาด 40 ม.ก.ต่อน้ำหนักตัว 1 ก.ก. คิดเป็นร้อยละ 0.93

2. ลูกหนูเท้าแป (รูปที่ 7) พบเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับคลอเฟนิรามีนในขนาด 40 ม.ก.ต่อน้ำหนักตัว 1 ก.ก. เช่นกัน คิดเป็นร้อยละ 0.63

3. ลูกหนูมีลำไส้ยื่นออกมาจากผนังหน้าท้อง (รูปที่ 8) พบในกลุ่มที่ได้รับคลอเฟนิรามีนในขนาด 30 ม.ก.ต่อน้ำหนักตัว 1 ก.ก. คิดเป็นร้อยละ 0.3

4. ลูกหนูปากแห้ง (รูปที่ 9) พบในกลุ่มที่ได้รับคลอเฟนิรามีนในขนาด 40 ม.ก.ต่อน้ำหนักตัว 1 ก.ก. คิดเป็นร้อยละ 0.31

ความพิการแต่กำเนิดของคลอเฟนิรามีนที่พบจากการวิจัยนี้ อาจเกิดเนื่องจากการที่ ยาไปขัดขวางการเจริญของเนื้อเยื่อบริเวณต่าง ๆ ในร่างกาย ทำให้เกิดความพิการดังกล่าว ขึ้น การพบนี้คล้ายกับที่เคยมีผู้รายงานมาก่อน (ศิริวงษ์ และคณะ, 2523) และเช่นเดียวกับ ที่พบในยาด้านฮีสตามีนในกลุ่มพิเพอราซีน คือ เมคคลิซีน (David และ Goodspeed, 1962; Jame, 1963; King 1963, 1965; Watson, 1962), ซัยคสิซีนและคลอซัยคสิซีน ทั้งใน คนและสัตว์ทดลอง (Sudusk และ Palmissano, 1965) จากการศึกษาในในกลุ่มควบคุม ไม่พบความผิดปกติอย่างใดเลยทั้งในลูกหนูและในแม่หนู ในกลุ่มควบคุมไม่มีแม่หนูตายเลย ส่วน ในกลุ่มที่ได้รับคลอเฟนิรามีนอัตราการตายของแม่หนูเพิ่มขึ้น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ กลุ่มควบคุม (ตารางที่ 1)

อัตราการตายของลูกหนูในกลุ่มที่ได้รับคลอเฟนิรามีนทุกขนาด เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ (37-45%) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งมีลูกหนูตายแรกคลอด เพียง 3.45% (ตารางที่ 1) การที่อัตราการตายของลูกหนูเพิ่มขึ้นอาจเนื่องจาก อากาศข้างเคียงของยาที่ให้ใน ขนาดสูง ๆ การตายที่เกิดขึ้นอาจมาจากหลายสาเหตุ ในคนโดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กนั้นมี รายงานว่าการตายจากการได้รับเฮ็ชวันบล็อกเกอร์เกินขนาด ซึ่งพบว่ามีอาการชัก, ไข้สูง (severe hyperthermia), สมองบวมน้ำ (cerebral edema), ไตทำงานผิดปกติ (upper nephron nephrosis) และมีเม็ดเลือดขาวต่ำ (agranulocytosis) จากการ ชักสามารถทำให้เกิดการหมดสติและในที่สุดจะก่ดการทำงานของระบบหัวใจและก่ดการหายใจ ทำให้หยุดหายใจ เนื้อเยื่อขาดออกซิเจนถึงแก่ชีวิตได้ (Wyngaarden และ Seevers, 1951)

การเริ่มเห็นบาร์เรลทั้งในกลุ่มควบคุม และกลุ่มที่ได้รับคลอเฟนิรามีนทุกขนาด ให้ผลเช่นเดียวกันกับลูกหนูปกติ ซึ่งเคยมีผู้ศึกษามาก่อน (Rice, 1973; Woolsey และ Wann, 1976) ก็จะเริ่มเห็นบาร์เรลในลูกหนูอายุ 4-5 วัน และเจริญสมบูรณ์เต็มที่ในลูกหนูอายุ 6 วัน แสดงว่าคลอเฟนิรามีนไม่ได้รับกวนการเจริญของบาร์เรล ซึ่งเริ่มฟอร์มประมาณวันที่ 14-16 ของการตั้งครรภ์ (Rice, 1974) แตกต่างจากเมื่อให้แม่หนูและลูกหนูอยู่ในภาวะที่ขาดโปรตีนซึ่งจะมีผลให้บาร์เรลเจริญช้ากว่าปกติ 2 วัน ทั้งขนาด PMBSF, บาร์เรล C-1 และจำนวนเซลล์ประสาทในบาร์เรล C-1 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Vongdokmai, 1980) (ภาพที่ 10, 11 และ 12)

อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้พบว่าน้ำหนักตัวของแม่หนู ก่อนคลอดและหลังคลอดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (กราฟที่ 1) น้ำหนักตัวและน้ำหนักสมองของลูกหนูอายุ 1-7 วัน ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (กราฟที่ 2 และ 3) หลังจากอายุ 7 วันแล้วน้ำหนักตัวและน้ำหนักสมองกลับคืนสู่ปกติ ที่เป็นเช่นนี้ อาจเนื่องจากผลข้างเคียงของยาในกลุ่มเอ็ชวันบล็อกเกอร์ ที่ออกฤทธิ์ต่อระบบทางเดินอาหาร ทำให้เกิดอาการเบื่ออาหาร, คลื่นไส้, อาเจียน แน่นท้อง และมีท้องผูกหรือท้องเดินได้ (Goodman และ Gilman, 1980) ฉะนั้นเป็นไปได้ที่แม่หนูและลูกหนูจะได้รับอาหารน้อยลงเนื่องจากผลข้างเคียงของคลอเฟนิรามีนจึงทำให้น้ำหนักตัวในแม่หนูลดลง แต่การรับอาหารน้อยลงนี้อาจไม่มากพอที่จะมีผลต่อการเจริญของบาร์เรล และนอกจากนี้การที่น้ำหนักตัว และน้ำหนักสมองในลูกหนูลดลงเฉพาะช่วงอายุ 7 วันแรก อาจเนื่องมาจากคลอเฟนิรามีนขับถ่ายออกจากร่างกายได้เร็ว แต่เนื่องจากยังมีการศึกษาเล็กน้อยเกี่ยวกับการแปรสภาพ และการขับถ่ายของยาในกลุ่มเอ็ชวันบล็อกเกอร์ โดยปกติเมื่อให้ยาในกลุ่มนี้ในคนในขนาดการรักษา (therapeutic dose) ยาจะหมดฤทธิ์ภายใน 3-6 ช.ม. ช่วงเวลาที่คลอเฟนิรามีนถูกขับถ่ายออกจากร่างกายนั้นพบว่า เมื่อให้ยานี้ในคนโดยการรับประทานในขนาด 12 มก. ค่าครึ่งชีวิตของยาในพลาสมา (plasma half life) เท่ากับ 12-15 ชั่วโมงและเมื่อให้ทางเส้นเลือดดำในขนาด 4 มก. ค่าครึ่งชีวิตของยาในพลาสมาเท่ากับ 28 ชั่วโมง (Peets และคณะ, 1972)

สรุปผลจากการศึกษาแสดงว่าคลอเฟนิรามีนในขนาดสูง ๆ มี teratogenic effect ในหนูไมซ์ แต่ในลูกหนูที่เป็นปกติการเจริญของบาร์เรลเป็นไปตามปกติ ขนาดพื้นที่ของบาร์เรล, จำนวนเซลล์ประสาทในบาร์เรล C-1 และความหนาของ cerebral cortex ไม่ต่างจากปกติ แต่น้ำหนักตัวและน้ำหนักของสมองในลูกหนูอายุ 1-7 วัน ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นจึงอาจเป็นข้อที่ควรจะให้ความระมัดระวังในการให้คลอเฟนิรามีนในขนาดสูง ๆ ในสตรีที่กำลังตั้งครรภ์ ซึ่งบางรายอาจไวต่อยาและอาจทำให้เกิดความผิดปกติต่อทารกในครรภ์ได้



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย